

Особенности комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом и поражением печени

А.А. Шульдяков[✉], Е.П. Ляпина, А.Н. Смагина, О.Б. Лиско

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Цель. Оценка эффективности гепатопротективной поддержки при наличии у пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) с цитолитическим синдромом путем использования комбинированного препарата Ремаксол®.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов с ГЛПС: 43 (71,7%) мужчины, 17 (28,3%) женщин, средний возраст пациентов составил 41,4±2,3 года. Исследуемые разделены на 2 группы (по 30 человек в каждой). Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное.

Результаты. Осуществлен анализ использования препарата Ремаксол® как средства гепатотропной поддержки больных ГЛПС с поражением печени. При оценке динамики клинико-лабораторных параметров, характеризующих функциональные возможности печени, в 2 группах больных, получавших внутривенные инфузии Ремаксол® (400,0 мл) или активное плацебо (400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида) на протяжении 10 дней, показано, что применение препарата Ремаксол® в качестве гепатопротектора в комплексном лечении больных ГЛПС с синдромом цитолиза способствует динамичной стабилизации биохимических показателей функции печени и нормализации ее размеров.

Заключение. Использование препарата Ремаксол® в составе комплексной патогенетической терапии больных ГЛПС с поражением печени позволяет ускорить исчезновение цитолитического синдрома, а также лабораторных показателей холестаза. Хорошая переносимость препарата Ремаксол® и отсутствие значимых побочных эффектов позволяют рекомендовать его к широкому применению в данной когорте пациентов.

Ключевые слова: гепатопротекторы, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Ремаксол®

Для цитирования: Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Смагина А.Н., Лиско О.Б. Особенности комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом и поражением печени. Терапевтический архив. 2024;96(12):1211–1216. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203078 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Features of complex therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome against the background of liver damage

Andrey A. Shuldyakov[✉], Elena P. Lyapina, Anna N. Smagina, Olga B. Lisko

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the effectiveness of hepatoprotective support in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) with cytolytic syndrome by using the combined drug Remaxol®.

Materials and methods. 60 patients with HFRS were examined: 43 (71.7%) men, 17 (28.3%) women, the average age of patients was 41.4±2.3 years. The subjects were divided into 2 groups (30 people each). Study design: open, randomized, comparative.

Results. The analysis of the use of the drug Remaxol® was carried out as a means of hepatotropic support for patients with HFRS with liver damage. When evaluating the dynamics of clinical and laboratory parameters characterizing liver functionality in 2 groups of patients receiving intravenous infusions of Remaxol® (400.0 ml) or active placebo (400.0 ml 0.9% sodium chloride solution) for 10 days, it was shown that the use of Remaxol® as a hepatoprotector in the complex treatment of patients HFRS with cytolysis syndrome contributes to the dynamic stabilization of biochemical parameters of liver function and normalization of its size.

Conclusion. The use of Remaxol® as part of the complex pathogenetic therapy of patients with HFRS with liver damage makes it possible to accelerate the disappearance of cytolytic syndrome, as well as laboratory indicators of cholestasis. The good tolerability of Remaxol® and the absence of significant side effects make it possible to recommend its wide use in this cohort of patients.

Keywords: hepatoprotectors, hemorrhagic fever with renal syndrome, Remaxol®

For citation: Shuldyakov AA, Lyapina EP, Smagina AN, Lisko OB. Features of complex therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome against the background of liver damage. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(12):1211–1216. DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203078

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – одна из наиболее часто регистрируемых в мире природно-очаговых инфекций, показатели заболеваемо-

сти которой варьируют в последние годы на территории Российской Федерации в пределах 5 на 100 тыс. населения, вместе с тем значительно превышая их в очагах заболевания (в том числе в Поволжском регионе) [1, 2]. Так, в Са-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шульдяков Андрей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней. E-mail: shuldaykov@mail.ru

Ляпина Елена Павловна – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней

Смагина Анна Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней

Лиско Ольга Борисовна – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней

[✉]Andrey A. Shuldyakov. E-mail: shuldaykov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3009-9262

Elena P. Lyapina. ORCID: 0000-0001-6116-0567

Anna N. Smagina. ORCID: 0000-0001-5139-2188

Olga B. Lisko. ORCID: 0000-0001-9429-1723

ратовской области в 2019 г. отмечен резкий подъем госпитальной заболеваемости ГЛПС, всего лечение в условиях стационара получили более 3,1 тыс. больных, среди которых значительный удельный вес составляли пациенты со средне- и тяжелыми формами болезни с формированием почечной недостаточности (ПН), а также поражением печени и других органов.

В структуре клинко-лабораторных синдромов, определяющих картину ГЛПС в острый период заболевания, одним из часто встречающихся является цитоллиз с преимущественным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Часто рост показателей АЛТ, АСТ сопровождается увеличением размеров печени, нарушениями билирубинового обмена, снижением протромбинового индекса (ПТИ), что в совокупности свидетельствует о глубокой вовлеченности печени в патологический процесс при ГЛПС [3–5].

На современном этапе в лечении заболеваний, протекающих с поражением печени различного генеза, используют комбинированные медикаменты, в состав которых входит янтарная кислота (Реамберин, Цитофлавин и др.). Из отечественных препаратов наиболее часто в этих ситуациях применяют Ремаксол®, обладающий гепатопротективным действием и реализующий биологические эффекты посредством входящих в его состав активных компонентов: янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, метионина, натрия, калия, магния хлорида [6–8]. В инструкции по применению препарата заявленными показаниями являются функциональные поражения печени (острые и хронические вирусные гепатиты, токсическое поражение печени, алкогольная болезнь печени). С учетом высокого потенциала препарата Ремаксол® как метаболического корректора, активно влияющего на репаративные процессы в организме, представляет интерес исследование эффективности данного средства для восстановления функций печени у пациентов с ГЛПС с цитолитическим синдромом.

Цель исследования – оценка эффективности гепатопротективной поддержки у пациентов с ГЛПС с цитолитическим синдромом путем использования комбинированного препарата Ремаксол®.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели проведено обследование 60 пациентов с ГЛПС. Критерии включения: больные ГЛПС среднетяжелой формы в олигоанурический период с подтвержденным лабораторными методами диагнозом в возрасте от 20 до 50 лет, с подъемом показателей АЛТ, АСТ не менее чем в 2 раза от верхней границы нормы (референсный диапазон – РД 2–40 Ед/л) в первые 3–5 дней с момента госпитализации.

В исследование не включали больных с сопутствующими острыми инфекционными заболеваниями другой этиологии, хроническими заболеваниями внутренних органов в стадии обострения, острыми и хроническим вирусными гепатитами, онкологическими заболеваниями любой локализации, хроническим алкоголизмом, беременными, отказавшихся от участия в работе на любом этапе, с нарушениями протокола исследования. Пациенты поступали в среднем на $4,8 \pm 0,9$ дня от начала болезни. Обследованы 43 (71,7%) мужчины, 17 (28,3%) женщин, средний возраст пациентов составил $41,4 \pm 2,3$ года.

При постановке диагноза и оценке тяжести ГЛПС учитывали данные эпидемиологического анамнеза, клиническую картину, степень выраженности основных синдромов (интоксикации, ПН, гипертермического, геморрагического

синдромов), наличие осложнений [3, 9–11]. Во всех случаях диагноз подтверждался лабораторно (метод флуоресцирующих суммарных антител к вирусу ГЛПС, определяемых в парных сыворотках, и/или исследование специфических иммуноглобулинов классов М и G к вирусу ГЛПС с помощью иммуноферментного, иммунохроматографического анализов, а также детекция нуклеиновых кислот вируса методом полимеразной цепной реакции).

Все пациенты, включенные в исследование, разделены на 2 группы: в 1-й группе – основной (30 человек) – пациенты получали в качестве гепатопротективной поддержки внутривенные инфузии препарата Ремаксол® (400,0 мл) на протяжении 10 дней, во 2-й группе – контрольной (30 участников) – активное плацебо (400,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида) на протяжении 10 дней. Общий объем жидкости, состав инфузионных и пероральных растворов корректировались с учетом выраженности ПН, гемодинамических параметров, электролитных сдвигов, необходимости коррекции кислотно-основного баланса.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное. Анализ гепатопротективных возможностей препарата Ремаксол® как средства метаболической поддержки у больных ГЛПС осуществлялся на основании клинических характеристик, лабораторных показателей в динамике наблюдения. Различий по применению других препаратов в составе комплексной терапии между группой контроля и основной не было.

Статистически значимых отличий по полу, возрасту, срокам госпитализации, наличию сопутствующих заболеваний среди пациентов изучаемых групп до начала лечения не было.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютера и пакетов программ для статистической обработки Microsoft Excel for Windows 4,0 (Microsoft Corp.) и Statistica 12.0. Использованы непараметрические критерии оценки: критерий МакНемара χ^2 (A/D) и (B/C) – сравнение 2 зависимых групп по качественному признаку; точный критерий Фишера (двусторонний) – сравнение 2 независимых групп по качественному признаку; критерий Уилкоксона – сравнение 2 зависимых групп по количественному признаку; критерий Манна–Уитни – сравнение 2 независимых групп по количественному признаку. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинической картины у 60 больных со среднетяжелой формой ГЛПС позволил установить, что на современном этапе это инфекционное заболевание сохраняет свои основные клинические признаки [12–14], которые позволяют диагностировать данную патологию и проводить дифференциальный диагноз. При оценке соматических жалоб пациентов, а также результатов лабораторных исследований до начала инфузионной терапии установлено отсутствие значимых различий по основным клиническим и лабораторным параметрам между группами (табл. 1).

При оценке основных клинических проявлений ГЛПС у больных со среднетяжелыми формами, которые отражают развитие ПН (снижение диуреза, тошнота/рвота, икота, боли в поясничной области, астенизация), а также показатели креатинина в 2 группах в динамике заболевания, можно отметить, что в 1-й группе (Ремаксол®) по окончании инфузий патологические симптомы встречались несколько реже, чем во 2-й, однако достоверных различий ни по одному из параметров не зафиксировано (табл. 2). Сходная тенденция отмечалась и по уровню креатинина (табл. 3).

Таблица 1. Частота встречаемости клинико-лабораторных проявлений ГЛПС у больных основной и контрольной групп до начала инфузионной терапии, %

Table 1. The frequency of clinical and laboratory manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in patients of the main and control groups before the start of infusion therapy, %

Симптомы / лабораторные показатели	Группа		p*
	основная (Ремаксол®), n=30	контрольная (плацебо), n=30	
Астенический синдром	100,0	100,0	1,00
Лихорадка (выше 38°С)	23,3	26,7	0,76
Снижение аппетита	80,0	76,7	0,76
Боли в области поясницы	93,3	90	0,64
Тошнота, рвота	53,3	46,7	0,61
Геморрагическая сыпь	26,7	23,3	0,76
Кровоизлияния в склеры	16,7	16,7	1,00
Болезненность при пальпации в правом подреберье	30,0	26,7	0,78
Гепатомегалия	20,0	16,7	0,74
Икота	13,3	10,0	0,69
Снижение диуреза менее 1000 мл/сут	26,7	30,0	0,78
Систолическое давление >150 мм рт. ст.	33,3	30,0	0,78
Тахикардия >100 уд/мин	23,3	30,0	0,56
Протеинурия >0,5 г/л (РД 0,14–0,3 г/л)	90	93,3	0,64
Эритроцитурия >5 в поле зрения (РД 0–3 в поле зрения)	53,3	50	0,80
Уровень креатинина >200 мкмоль/л (РД 44–115 мкмоль/л)	53,3	56,7	0,80
Анемия, Hb<100 г/л (РД 120–160 г/л)	6,7	6,7	1,00
ПТИ<90% (РД 95–105%)	6,7	3,3	0,55
Тромбоциты < 100 тыс. Ед/мкл (РД 200–400 тыс. Ед/мкл)	70	66,7	0,78

*Значение p при определении разницы между 2 пропорциями (показатели основной и контрольной групп).

Клинико-лабораторные показатели геморрагического синдрома, во многом специфичные именно для геморрагических лихорадок, включая ГЛПС (кровоизлияния в склеры, геморрагическая сыпь, тромбоцитопения), в 2 группах постепенно редуцировались к 11–12-му дню наблюдения без значимых различий (см. табл. 2).

При обследовании пациентов ГЛПС, включенных в протокол исследования, до начала инфузионной терапии закономерно констатировано умеренное (более чем в 2 раза) повышение показателей АЛТ, АСТ (в соответствии с критериями включения в исследование). Вместе с тем уровень лактатдегидрогеназы превышал верхнюю границу нормы в обеих группах не более чем на 10%. Все это позволило связать повышение аминотрансфераз у обследованных именно с поражением печени. В динамике на 11–12-й день сравнительный анализ по показателям АЛТ, АСТ позволил выявить достоверное более быструю нормализацию параметров под воздействием препарата Ремаксол®. Аналогичными были и данные по динамике уровня щелочной фосфатазы, что, вероятно, отражает и позитивное влияние комбинированного препарата на лабораторные маркеры синдрома холестаза, который также может встречаться у больных ГЛПС [15]. Необходимо отметить, что нормализация размеров печени, параметров билирубинового обмена в 1-й группе также проходила быстрее, однако без достоверных различий со 2-й группой (см. табл. 2, 3).

При анализе переносимости инфузий препарата Ремаксол® у всех пациентов (30 человек) основной группы за период проведения исследования не отмечено никаких побочных и нежелательных эффектов.

Обсуждение

Дезинтоксикационная терапия больных с проявлениями острой ПН всегда являлась крайне сложной проблемой практической медицины, поэтому поиск оптимальных инфузионных сред, подобранных в соответствии с ведущими клинико-лабораторными синдромами заболевания, – одна из приоритетных задач медицинских исследований. У больных ГЛПС в ряде случаев развития патологии наряду с классическими симптомами/синдромами (острой ПН, геморрагическим, астеническим, интоксикационным синдромами) отмечаются признаки поражения печени, преимущественно в виде цитолиза [3, 16]. В нашем исследовании акцент сделан именно на этой группе больных, а выбор препарата Ремаксол® в качестве средства гепатотропной поддержки обусловлен большим опытом использования данной инфузионной среды при поражениях печени различного генеза. Позитивные эффекты Ремаксол® на цитолитические и холестатические процессы у включенных в исследование пациентов позволяют обсуждать Ремаксол® как препарат выбора при ГЛПС с признаками поражения печени, безусловно,

Таблица 2. Динамика клинических проявлений у больных ГЛПС основной и контрольной групп на фоне проводимой терапии

Table 2. Dynamics of clinical manifestations in patients with HFRS of the main and control groups against the background of ongoing therapy

Симптомы	Основная группа (Ремаксол®), n=30		P(A/D)/ P(B/C)**	Контрольная группа (плацебо), n=30		p(A/D)/ p(B/C)**	p***
	0-й день (симптом есть), абс.	11–12-й день (симптом есть), абс.*		0-й день (симптом есть), абс.	11–12-й день (симптом есть), абс.*		
Астенический синдром	30	14	0,0237/0,0002	30	18	0,1124/0,0015	0,438
Боли в области поясницы	28	4	0,6831/0,0000	27	5	0,7237/0,0000	0,737
Тошнота, рвота	16	2	0,0060/0,0005	14	4	0,0139/0,0044	0,671
Снижение диуреза менее 1000 мл/сут	8	1	0,0000/0,0233	9	2	0,0002/0,0233	1,000
Икота	4	0	Не может быть вычислена	3	0	Не может быть вычислена	Не может быть вычислена
Тяжесть в правом подреберье	8	5	0,0021/0,248	7	6	0,0030/1,000	1,000
Болезненность при пальпации в правом подреберье	9	5	0,0033/0,1336	8	6	0,0046/0,4795	1,000
Гепатомегалия	6	1	0,0000/0,0412	5	2	0,0000/0,2482	1,000
Геморрагическая сыпь	8	1	0,0000/0,0233	7	1	0,0000/0,0412	1,000
Кровоизлияния в склеры	5	1	0,0000/0,1336	5	1	0,0000/0,1336	1,000
Тромбоциты < 100 тыс. Ед/мкл (РД 200–400 тыс. Ед/мкл)	1	1	0,0269/0,0000	20	2	0,0433/0,0001	1,000

*Пациенты с появлением данных симптомов на фоне лечения отсутствовали; **значение *p* при вычислении критерия МакНемара χ^2 (A/D) и (B/C); ***значение *p* при вычислении точного критерия Фишера (двустороннего).

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у больных ГЛПС основной и контрольной групп на фоне проводимой терапии (*M±m*)

Table 3. Dynamics of laboratory parameters in patients with HFRS of the main and control groups against the background of ongoing therapy (*M±m*)

Параметр		Группа			
показатель	РД	основная (Ремаксол®), n=30		контрольная (плацебо), n=30	
		День терапии			
		0-й	11–12-й	0-й	11–12-й
АЛТ	2–40 Ед/л	96,7±2,1*	43,7±1,8**	93,3±2,5*	56,7±2,0
АСТ	2–40 Ед/л	99,10±2,8*	46,2±1,4**	96,7±3,1*	59,3±1,9
Лактатдегидрогеназа	120–250 Ед/л	292,2±25,9*	157,4±35,9	302,1±22,3*	191,5±27,2
Общий билирубин	3,4–17,1 мкмоль/л	23,7±2,1*	17,7±2,7	24,1±2,7	19,9±2,4
Щелочная фосфатаза	35–130 Ед/л	186,2±21,4*	146,8±8,4**	193,2±25,2*	167,9±5,1
Креатинин	44–115 мкмоль/л	196,2±8,4*	146,2±12,4	189,7±9,4*	149,1±11,9
ПТИ	95–105%	90,1±8,8	96,2±6,4	91,3±6,7	94,9±5,1
Тромбоциты	200–400 тыс. Ед/мкл	76,7±7,4*	98,9±15,1	81,2±6,9*	96,2±12,3

*Различия значимы (*p*<0,05) при сравнении показателей внутри группы перед началом лечения препаратом Ремаксол® (0-й день терапии) и по окончании курса (10–12-й день лечения; критерий Уилкоксона); **различия значимы (*p*<0,05) при сравнении показателей основной и контрольной групп после курса терапии (критерий Манна–Уитни).

при этом нельзя забывать обо всех лимитирующих инфузионную терапию факторах, связанных с наличием ПН у пациентов с ГЛПС.

Заключение

Таким образом, использование препарата Ремаксол® – корректора клеточного метаболизма и регулятора энергетического обмена клеток – в составе комплексной патогенетической терапии больных ГЛПС с поражением печени позволяет ускорить исчезновение цитолитического синдрома, а также лабораторных показателей холестаза. Ремаксол® хорошо переносится пациентами, и при его применении не выявлено побочных эффектов, требующих отмены данного препарата.

Раскрытие интересов. Статья подготовлена при поддержке ООО «Полисан». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Disclosure of interest. This article was prepared with support "Polisan" LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Полисан». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by "Polisan" LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ГУЗ «СГКБ №2 им. В.И. Разумовского» (протокол №3 от 27.04.2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee at the Razumovsky City Clinical Hospital No. 2 (protocol No. 3 dated 27.04.2018). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ПН – почечная недостаточность

ПТИ – протромбиновый индекс

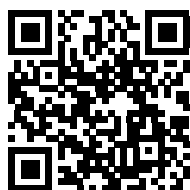
РД – референсный диапазон

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., и др. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020;(2):62-70 [Savitskaya TA, Ivanova AV, Isaeva GSh, et al. Assessment of epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome around the world and in Russia, Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):62-70 (in Russian)]. DOI:10.21055/0370-1069-2020-2-62-70
2. Иванова А.В., Попов Н.В., Пакскина Н.Д., и др. Эпидемиологическая активность природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом на территории Российской Федерации в 2013–2017 гг. и прогноз на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018;(1):16-21 [Ivanova AV, Popov NV, Pakskina ND, et al. Epidemiological activity of hemorrhagic fever with renal syndrome foci in the territory of the Russian Federation in 2013–2017 and forecast for 2018. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2018;(1):16-21 (in Russian)]. DOI:10.21055/0370-1069-2018-1-16-21
3. Павелкина В.Ф., Ускова Ю.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клинико-патогенетические и терапевтические аспекты. *Вестник Мордовского университета*. 2017;27(3):315-29 [Pavelkina VF, Uskova YuG. Hemorrhagic fever with renal syndrome: clinical, pathogenetic and therapeutic aspects. *Mordovia University Bulletin*. 2017;27(3):315-29 (in Russian)]. DOI:10.15507/0236-2910.027.201703.315-329
4. Zhao H, Dou Y, Wang Y, et al. Clinical characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2008;22(1):12-4 (in Chinese). PMID:18414688
5. Clement J, LeDuc JW, McElhinney LM, et al. Clinical characteristics of ratborne seoul hantavirus disease. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(2):387-8. DOI:10.3201/eid2502.181643
6. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):43-6 [Filippova NV, Baryl'nik IuB, Shuldyakov AA. The efficacy of remaxol as a hepatoprotective agent in long-term psychopharmacotherapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):43-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201911901143
7. Шульдяков А.А., Смагина А.Н., Рамазанова К.Х., и др. Патогенетические подходы к коррекции сосудистого звена гомеостаза при COVID-19: обзор. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):1004-8 [Shuldyakov AA, Smagina AN, Ramazanova KKh, et al. Pathogenetic approaches to the correction of vascular homeostasis in patients with COVID-19: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(11):1004-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.11.2024878
8. Стельмах В.В., Козлов В.К., Иванова В.Ф., Самусенко И.А. Эффективность инфузионного гепатопротекторного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):67-72 [Stelmakh VV, Kozlov VK, Ivanova VF, Samusenko IA. Efficacy of the infusion hepatotropic drug remaxol in the pathogenetic therapy for cirrhotic stage chronic viral hepatitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(8):67-72 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201587867-72

9. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский совет*. 2017;(5):156-61 [Morozov VG, Ishmukhametov AA, Dzagurova TK, Tkachenko EA. Clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(5):156-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-5-156-161
10. Wang WJ, Zhao J, Yang JS, et al. Clinical analysis of patients with acute pancreatitis complicated with hemorrhagic fever with renal syndrome and acute biliary pancreatitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(5):18916. DOI:10.1097/MD.00000000000018916
11. Yang X, Yu C, Chen Y, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute pancreatitis, high intraocular pressure, and pulmonary involvement: A case report. *Infect Drug Resist*. 2024;17:1919-25. DOI:10.2147/IDR.S454049
12. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023 [Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. ND Iushchuka, IuJa Vengerova. Moscow: GEOTAR-Media, 2023 (in Russian)].
13. Jiang H, Du H, Wang LM, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Pathogenesis and clinical picture. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1. DOI:10.3389/fcimb.2016.00001
14. Tariq M, Kim DM. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Infect Chemother*. 2022;54(1):1-19. DOI:10.3947/ic.2021.0148
15. Ибрагимов Б.А., Алтынова А.Ф., Мирсаева Г.Х., Камилов Ф.Х. Функциональное состояние печени в отдаленные сроки катamnестического периода у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;11(6):47-50 [Ibragimov BA, Altynova AF, Mirsaeva GK, Kamilov FK. Liver functional state in the long-term follow-up period in patients after hemorrhagic fever with renal syndrome. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2016;11(6):47-50 (in Russian)].
16. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф. Оптимизация патогенетической терапии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. *Практическая медицина*. 2019;17(8):90-6 [Uskova YuG, Pavelkina VF. Optimizing the pathogenetic therapy for hemorrhagic fever with renal syndrome. *Practical Medicine*. 2019;17(8):90-6 (in Russian)]. DOI:10.32000/2072-1757-2019-8-90-96

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.10.2024



OMNIDOCTOR.RU